

**ANALISIS SIFAT FOTOSENSITIVITAS SENYAWA ANTIBAKTERI  
TURUNAN FLUOROKUINOLON BERDASARKAN DATA TRANSISI  
ELEKTRONIK DAN SELISIH ENERGI ORBITAL HOMO-LUMO**

***PHOTOSENSITIVITY ANALYSIS OF FLUOROQUINOLONE ANTIBACTERIAL  
COMPOUNDS BASED ON ELECTRONIC TRANSITIONS DATA AND HOMO-LUMO  
ENERGY BAND GAP***

**Iqmal Tahir<sup>\*</sup>, Faiz El Makky, Harno Dwi Pranowo, dan Karna Wijaya**  
*Austrian-Indonesian Centre for Computational Chemistry, Chemistry Department,  
Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Gadjah Mada University,  
Sekip Utara, Yogyakarta 55281*  
*<sup>\*</sup>Email : iqmal@ugm.ac.id*

**INTISARI**

Telah dilakukan analisis sifat fotosensitivitas dari senyawa antibakteri fluorokuinolon berdasarkan karakteristik spektra elektronik dan selisih energi HOMO-LUMO. Perhitungan spektra elektronik dilakukan menggunakan metode semiempirik ZINDO/s untuk mengetahui sifat fotosensitivitasnya pada daerah ultraviolet ( $\lambda=200-400$  nm) untuk molekul pada fasa gas dalam bentuk ion *zwitter*-nya. Perhitungan selisih energi HOMO-LUMO dilakukan untuk memprediksikan kekuatan fotosensitivitas dari senyawa antibakteri tersebut. Kedua proses perhitungan dilakukan setelah diterapkan prosedur optimasi geometri menggunakan metode semiempirik AM1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa struktur ion *zwitter* hasil optimasi dengan metode AM1 relatif cukup mendekati keadaan eksperimen. Hasil penelitian juga mengindikasikan bahwa senyawa antibakteri tersebut dapat bertindak sebagai zat pemeka cahaya yang efisien pada daerah UV-A ( $\lambda=315-400$  nm). Berdasarkan selisih energi HOMO-LUMO juga dapat diprediksikan bahwa danofloksasin memiliki sifat fotosensitivitas yang lebih kuat daripada senyawa fluorokuinolon lainnya.

**ABSTRACT**

*Photosensitivity analysis of fluoroquinolone antibacterial compounds based on characteristic of electronic spectra and HOMO-LUMO energy band gap has been performed. Calculation of electronic spectra of each compound in the gas phase for their zwitterion forms in order to know their photosensitivity properties in the range of ultraviolet ( $\lambda=200-400$  nm) was done using ZINDO/s semiempirical method. Whereas, calculation of HOMO-LUMO energy band gap was also done in order to know these fluoroquinolones photosensitivity. Both of calculations were done after carrying out geometry optimization procedure using AM1 semiempirical method. The semiempirical results for zwitterion structure have been confirmed by experiment data and showed that AM1-optimized structure is relatively tends to experiment result. The results showed that all of these antibacterial compounds have the prerequisites to act as an efficient UV-A ( $\lambda=315-400$  nm) photosensitizer. The results also predicts that danofloxacin more sensitive than other fluoroquinolone compounds, based on HOMO-LUMO energy band gap.*

*Keywords : Photosensitivity analysis, HOMO-LUMO energy, electronic spectra*

## PENDAHULUAN

Dewasa ini, terapi pengobatan modern telah menggunakan zat-zat antibakteri untuk menyembuhkan berbagai penyakit infeksi pada hewan dan manusia. Zat antibakteri yang paling meluas penggunaannya adalah golongan senyawa fluorokuinolon yang diturunkan dari zat antibakteri kuinolon, yaitu asam nalidiksat (Sharma *et al*, 1994). Telah diketahui bahwa penggunaan zat antibakteri sering menimbulkan pengaruh atau efek yang tidak baik pada pasien yang sedang diterapi. Efek samping yang tidak baik (*adverse effect*) ini didefinisikan sebagai perubahan abnormal yang sangat merugikan dan diakibatkan oleh penggunaan bahan-bahan yang berpotensi sebagai racun (Duffus dan Worth, 1996). Demikian pula menurut Liska (2000), penggunaan antibiotik dan antibakteri dapat menimbulkan efek samping yang secara farmakologis tidak dikehendaki. Sharma *et al* (1994) telah merangkum berbagai efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan senyawa fluorokuinolon.

Fotosensitivitas merupakan salah satu efek samping senyawa fluorokuinolon yang paling sering dijumpai pada pasien. Sarkozy (2001) telah melaporkan bahwa reaksi fotosensitivitas umumnya terjadi pada penggunaan seluruh obat-obatan fluorokuinolon yang telah dipasarkan, terutama pefloksasin. Demikian pula Christ dan Lehnert (1990) dan Yamaguchi *et al* (1995) telah melaporkan pengaruh reaksi fotosensitivitas pada manusia dengan tingkat kejadian yang rendah akibat penggunaan obat-obatan fluorokuinolon. Kejadian-kejadian fotosensitivitas yang dialami pasien meliputi reaksi fototoksisitas dan fotoalergi. Baik reaksi fototoksisitas maupun reaksi fotoalergi dimana keduanya dapat diinduksi oleh obat-obatan antibakteri fluorokuinolon yang mengalami perubahan-perubahan akibat proses interaksi dengan foton (*photoprocess*). Proses yang melibatkan foton ini biasanya diawali oleh proses fotoeksitasi yang berlanjut kepada timbulnya reaksi fotodegradasi molekul senyawa fluorokuinolon (Shimoda, 1998). Bickers (2000) menjelaskan bahwa reaksi fotoalergi biasanya ditimbulkan oleh perubahan senyawa obat hanya pada tahap fotoeksitasi. Bila proses perubahan berlanjut hingga tahap fotodegradasi maka reaksi fotoeksitasi dapat terjadi pada pasien. Hal ini disebabkan karena produk-produk hasil reaksi fotodegradasi senyawa obat dapat bereaksi dengan substrat biologis (makromolekul seluler), yang mengakibatkan efek toksik yang membahayakan, misalnya kerusakan DNA, peradangan jaringan epidermis dan sebagainya (Quintero dan Miranda, 2000). Fenomena-fenomena tersebut umumnya terjadi bila pasien terpajan oleh radiasi sinar

matahari pada daerah ultraviolet (UV-A dan UV-B) ataupun oleh radiasi ultraviolet buatan yang lain beberapa saat setelah pemberian obat fluorokuinolon dilakukan.

Berdasarkan fakta-fakta yang telah diuraikan sebelumnya, maka studi fotokimia terhadap senyawa antibakteri fluorokuinolon perlu dilakukan untuk mempelajari dan memahami sifat fotosensitivitasnya. Dewasa ini para ilmuwan telah melakukan berbagai studi fotokimia terhadap senyawa fluorokuinolon dengan meninjau aspek kinetik dan dinamikanya melalui metode eksperimental (Shimoda *et al.*, 2000). Namun sebagian besar eksperimen tersebut menggunakan perangkat instrumen analisis dan spektroskopi yang canggih sehingga menghabiskan biaya yang sangat mahal, waktu yang lama dan tenaga yang berlebih. Seiring dengan berkembangnya cabang ilmu kimia komputasi, maka metode ini dapat digunakan untuk studi tahap awal dalam mempelajari proses transisi elektronik atau eksitasi elektronik pada suatu molekul yang menghasilkan reaksi fotokimia yang diinduksi oleh absorpsi radiasi ultraviolet (UV) atau cahaya tampak (Vis). Melalui metode komputasi, perhitungan spektra elektronik dilakukan terhadap nilai-nilai transisi energi antar orbital yang dialami elektron dalam suatu senyawa. Tiap transisi elektron terjadi pada nilai energi tertentu yang khas dan ditunjukkan oleh nilai panjang gelombang yang terkait. Intensitas tertinggi pada spektra yang dihasilkan menunjukkan panjang gelombang serapan maksimum teoritik bagi senyawa tersebut. Selain itu dapat pula dihitung selisih energi antara Orbital Molekul Terisi Tertinggi (*Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) dan Orbital Molekul Tak Terisi Terendah (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO) dalam sistem molekul senyawa fluorokuinolon sehingga sifat fotosensitivitas senyawa tersebut dapat dipahami secara teoritik.

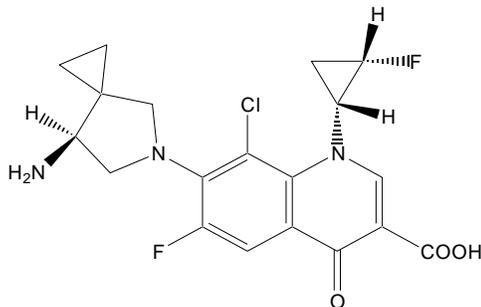
Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk dapat menerapkan metode kimia komputasi pada analisis sifat fotosensitivitas terhadap senyawa antibakteri fluorokuinolon, serta untuk memperoleh informasi sifat fotosensitivitas senyawa fluorokuinolon hasil optimasi geometri dengan metode semiempirik AM1 dan ZINDO/s dengan berdasarkan perhitungan transisi elektronik (eksitasi elektronik) dan selisih energi HOMO-LUMO.

## METODE PENELITIAN

### Peralatan dan bahan

Fasilitas-fasilitas yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat keras berupa komputer Pentium 4, 1500 Mhz dengan RAM 256 MB dan perangkat lunak kimia komputasi yaitu program HyperChem versi 6.0 (Hypercube).

Pada penelitian ini digunakan bahan berupa data struktur molekul kelompok senyawa fluorokuinolon yang diperoleh dari literatur meliputi struktur senyawa sitafloksasin (Gambar 1) untuk perbandingan hasil optimasi dengan data eksperimen analisis difraksi sinar X *single crystal* serta struktur senyawa uji terdiri dari asam nalidiksat (**1**), norfloksasin (**2**), pefloksasin (**3**), lomefloksasin (**4**), fleroksasin (**5**), dan danofloksasin (**14**). Kelompok senyawa tersebut selanjutnya dimodelkan sebagai spesies ion zwitter yang akan dipelajari sifat fotosensitivitasnya.



Gambar 1 Struktur senyawa sitafloksasin

### Prosedur

Untuk mempelajari sifat fotosensitivitas beberapa senyawa fluorokuinolon, dilakukan serangkaian perhitungan komputasi menggunakan metode semiempirik AM1. kemudian dilanjutkan dengan ZINDO/s. Hasil perhitungan metode ini dianalisis dengan membandingkan geometri hasil optimasi terhadap data eksperimen analisis difraksi sinar X (XRD) untuk senyawa sitafloksasin (Suzuki *et al*, 2000).

Selanjutnya untuk struktur beberapa senyawa fluorokuinolon yang lainnya dilakukan pemodelan dengan prosedur yang sama dalam bentuk molekul netral serta terhadap struktur ion *zwitter* untuk memperoleh struktur dengan konformasi yang paling stabil. Perhitungan dilakukan dengan metoda AM1 tanpa CI (*configuration interaction*) berdasarkan perhitungan SCF sampai tingkat konvergensi yang ditetapkan sebesar 0,001 kkal/(mol.Å). Analisis dilanjutkan dengan menghitung selisih energi orbital HOMO-LUMO dan transisi energi elektronik pada daerah UV-Vis. Langkah yang dilakukan berupa pemilihan item

*Orbitals* pada menu *Compute* setelah perhitungan *Single Point* terhadap struktur teroptimasi, maka tingkatan energi seluruh orbital molekul senyawa dan selisih energi orbital HOMO-LUMO dapat dihitung. Spektra elektronik hasil transisi energi elektronik pada daerah UV-Vis dihitung setelah dilakukan perhitungan dengan menggunakan metode ZINDO/s. Selanjutnya data perhitungan yang diperoleh digunakan untuk mempelajari kecenderungan sifat fotosensitivitas beberapa senyawa fluorokuinolon.

### **Penentuan selisih energi orbital HOMO-LUMO**

Setelah optimasi geometri selesai, dilanjutkan dengan perhitungan *Single Point* yang diteruskan dengan memilih menu *Compute-Orbitals* untuk menampilkan tingkatan energi semua orbital molekul yang ada. Setelah dipilih *Labels Box* untuk mengisi elektron ke dalam orbital-orbital tersebut, dilanjutkan dengan memilih sebuah orbital dan dilakukan plot. Dengan menggunakan *Orbital Dialog Box* dapat dilihat tingkatan energi relatif di antara set orbital yang terisi (*occupied*) dan orbital tak terisi (*virtual/unoccupied*). Energi setiap orbital dinyatakan dalam satuan eV. Setiap orbital di dalam diagram tingkatan energi yang ditampilkan dapat diberi label berdasarkan pengisian elektron (*unoccupied, singly occupied, doubly occupied*). Gambaran selisih energi ini dapat digunakan menjelaskan reaktivitas senyawa.

### **Analisis spektra elektronik UV-Vis dengan metode ZINDO/s**

Setelah optimasi geometri selesai, dilanjutkan dengan perhitungan *Singly-Excited-CI* secara *Single Point* menggunakan metode semiempirik ZINDO/s untuk mendapatkan spektra UV-Vis. Hal ini dapat dilakukan dengan memilih *Setup-Semiempirical-ZINDO/s-Options*. Adapun parameter *Total Charge* diatur sebesar 0, *Spin Multiplicity* sebesar 1, *Spin Pairing* RHF dan dipilih *Lowest State*.

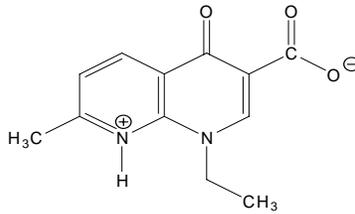
Dilanjutkan dengan memilih *Singly Excited* untuk CI dan *Orbital criterion* diatur sebesar 3 baik *occupied* maupun *unoccupied*. Selanjutnya dilakukan perhitungan *Single Point*. Hasil perhitungan transisi elektronik yang terjadi disimpan dalam *File log*. Langkah terakhir adalah memilih *Compute-Electronic Spectrum* untuk menampilkan spektra elektronik dalam bentuk diagram spektra diskontinyu (spektra garis) pada daerah transisi yang terizinkan secara simetri. Transisi elektronik dengan intensitas serapan yang paling tinggi menunjukkan serapan pada panjang gelombang maksimum. Data yang diperoleh digunakan untuk menjelaskan fotosensitivitas senyawa.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kajian Optimasi Geometri Spesies Ion Zwitter dengan Metode AM1

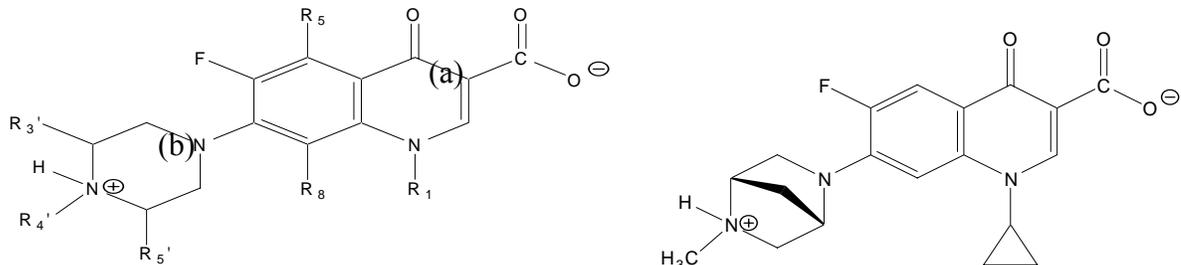
Dalam penelitian ini 16 senyawa fluorokuinolon dipelajari sifat fotosensitivitasnya berdasarkan data perhitungan transisi energi elektronik pada daerah UV-Vis dan selisih energi orbital HOMO-LUMO pada molekul senyawa tersebut. Terlebih dahulu dilakukan optimasi geometri struktur senyawa fluorokuinolon dalam keadaan ion *zwitter* menggunakan metode AM1. Hal ini didasarkan kenyataan bahwa dengan keberadaan gugus asam karboksilat dan satu atau beberapa gugus fungsional basa amina, maka senyawa tersebut bersifat amfoterik dan dipertimbangkan berada dalam keadaan ion *zwitter* pada kondisi pH fisiologis di dalam cairan tubuh. Condorelli *et al* (1999) mengungkapkan bahwa proses fotokimia diawali oleh spesies fotoreaktif berbentuk ion *zwitter* dalam keadaan tereksitasi triplet. Dijelaskan bahwa spesies ion *zwitter* yang dihasilkan oleh disosiasi gugus karboksilat dan protonasi cincin piperazinil bertanggung jawab terhadap reaksi fototoksik yang terjadi. Oleh karena itu, pemodelan struktur spesies ion *zwitter* dari senyawa fluorokuinolon yang dikaji, merupakan langkah penting sebelum dilakukan prosedur optimasi geometri menggunakan metode AM1. Beberapa model struktur ion *zwitter* dari senyawa kuinolon asam nalidixat serta beberapa senyawa fluorokuinolon turunannya diperlihatkan pada Gambar 2 dan Gambar 3.

Pada senyawa asam nalidixat (**1**), protonasi terjadi pada atom N posisi 8 dari sistem cincin aromatis bisiklo. Pada Gambar 2 terlihat bahwa untuk kelompok senyawa a (**2-10**), b (**11-13**), c (**14**) ; pemodelan spesies ion *zwitter* dilakukan melalui protonasi pada atom N posisi 4 dari gugus amina pada cincin piperazinil. Adapun atom N posisi 1 pada cincin piperazinil, atom N posisi 1 pada cincin aromatis bisiklis, dan atom N gugus amino pada posisi 5 dari cincin aromatis bisiklis [senyawa sparfloksasin (**8**)] tidak mengalami protonasi. Pada senyawa moksifloksasin (**15**), protonasi terjadi pada atom N gugus amina sekunder yang terdapat pada sistem cincin diazabisiklononil. Pada senyawa trovafloksasin (**16**), protonasi terjadi pada atom N gugus amina primer yang terdapat pada sistem cincin azabisiklo. Pemodelan spesies ion *zwitter* ini dilakukan berdasarkan sifat kebiasaan atom-atom nitrogen tersebut (atom nitrogen terprotonasi) yang lebih kuat dibandingkan atom-atom nitrogen lainnya dalam sistem molekul senyawa fluorokuinolon.



1. Asam Nalidiksats

Gambar 2 Model struktur ion zwitter senyawa asam nalidiksats



2. Norfloksasin :  $R_1 = \text{etil}$  ;  $R_5, R_8 = \text{H}$  ;  $R_3', R_4', R_5' = \text{H}$
3. Pefloksasin :  $R_1 = \text{etil}$  ;  $R_5, R_8 = \text{H}$  ;  $R_4' = \text{metil}$  ;  $R_3', R_5' = \text{H}$
4. Lomefloksasin :  $R_1 = \text{etil}$  ;  $R_5 = \text{H}$  ;  $R_8 = \text{F}$  ;  $R_4' = \text{H}$  ;  $R_3' = \text{metil}$  ;  $R_5' = \text{H}$
5. Fleroksasin :  $R_1 = \text{etil fluorida}$  ;  $R_5 = \text{H}$  ;  $R_8 = \text{F}$  ;  $R_4' = \text{metil}$  ;  $R_3', R_5' = \text{H}$

14. Danofloksasin

Gambar 3 Model struktur ion zwitter senyawa turunan fluorokuinolon

Suatu gugus yang mengandung atom nitrogen dengan pasangan elektron bebas merupakan spesies basa Lewis yang dapat mendonorkan pasangan elektron bebasnya kepada spesies elektrofilik (misalnya  $\text{H}^+$ ). Kuat lemahnya sifat kebasaaan suatu gugus ditentukan oleh faktor-faktor yang mempengaruhi efektivitas atom pendonor pasangan elektron. Atom N posisi 4 pada cincin piperazinil, atom N gugus amina sekunder cincin diazabisiklononil dan atom N gugus amina primer cincin azabisiklo; relatif memiliki sifat kebasaaan yang kuat. Hal ini disebabkan karena efektivitasnya sebagai pendonor pasangan elektron relatif lebih besar akibat muatan negatif yang lebih besar sehingga lebih kuat menarik gugus elektrofilik daripada atom-atom nitrogen lainnya dalam molekul senyawa fluorokuinolon. Beberapa muatan atom N yang relatif lebih besar tersebut diperlihatkan pada Tabel 1 dan nilainya diperoleh dari pengamatan terhadap struktur elektronik dari spesies molekul netral yang dioptimasi dengan metode AM1. Selain itu keterikatan gugus alkil yang bersifat pendorong elektron akan menstabilkan kation yang terbentuk ( $\text{R}_3\text{NH}^+$ ) melalui penyebaran muatan positif.

Tabel 1 Nilai muatan atom N pada beberapa senyawa fluorokuinolon

Senyawa	Muatan atom nitrogen (coulomb)		
	Atom N1 <sup>a</sup>	Atom N2 <sup>b</sup>	Atom N3 <sup>c</sup>
Norfloksasin (2)	-0,297843	-0,228014	-0,191396
Lomefloksasin (4)	-0,289560	-0,259587	-0,182604
Sarafloksasin (9)	-0,274385	-0,238128	-0,155186
Gatifloksasin (10)	-0,297550	-0,261205	-0,214087
Ofloksasin (12)	-0,244241	-0,208863	-0,183400

<sup>a</sup>Atom N posisi 4 pada cincin piperazinil

<sup>b</sup>Atom N posisi 1 pada cincin piperazinil

<sup>c</sup>Atom N posisi 1 pada cincin aromatis bisiklis

Adapun atom N posisi 1 pada cincin piperazinil, atom N posisi 1 cincin aromatis bisiklis dan atom N gugus amino pada posisi 5 cincin aromatis bisiklis relatif memiliki sifat basa yang lebih lemah. Hal ini diakibatkan oleh pasangan elektron bebas pada atom N cenderung terdelokalisasi oleh cincin aromatis bisiklis, sehingga efektivitasnya sebagai atom donor akan menurun. Pada senyawa asam nalidixat (1), atom N posisi 8 pada cincin aromatis bisiklis memiliki hibridisasi  $sp^2$  sehingga memiliki karakter  $s$  yang besar, yang akan mengakibatkan elektron bebasnya terikat kuat. Hal ini mengakibatkan tingkat efektivitasnya sebagai atom donor akan menurun sehingga memiliki kebasaaan yang relatif lemah. Namun sifat kebasaaan ini masih relatif lebih kuat dibandingkan atom N posisi 1 pada cincin aromatis bisiklis. Hal ini diakibatkan oleh pasangan elektron bebas pada atom N posisi 1 yang cenderung terdelokalisasi sehingga efektivitas sebagai atom donor sangat rendah.

### Kajian Transisi Energi Elektronik Pada Daerah UV-Vis

Struktur molekul senyawa fluorokuinolon mengandung gugus-gugus kromofor dan auksokrom yang bertanggung jawab terhadap serapan radiasi UV-Vis yang terjadi. Gugus-gugus kromofor yang terdapat pada molekul senyawa fluorokuinolon antara lain berupa gugus tak jenuh kovalen dari sistem cincin aromatis bisiklis. Adapun gugus-gugus auksokrom yang terdapat pada sistem molekul adalah berupa gugus-gugus heteroatom seperti atom fluor, gugus amino, gugus metoksi, serta substituen posisi N1 cincin aromatis bisiklis dan substituen posisi 7 dari cincin aromatis bisiklis (cincin piperazinil, cincin diazabisiklononil, dan cincin azabisiklo). Keberadaan gugus kovalen tak jenuh (gugus kromofor) dan gugus heteroatom dengan pasangan elektron bebas (gugus auksokrom) yang demikian, maka keadaan dasar elektronik dari sistem molekul senyawa fluorokuinolon

mengandung elektron-elektron valensi dalam orbital sigma ( $\sigma$ ), orbital phi ( $\pi$ ), dan orbital terisi non ikatan (n).

Tabel 2 memperlihatkan hasil perhitungan transisi elektronik dari beberapa spesies ion *zwitter* dari senyawa fluorokuinolon. Transisi yang dihitung merupakan keadaan elektronik tereksitasi singlet. Metode ZINDO/s mengkarakterisasikan transisi-transisi tersebut berdasarkan orbital terisi (*occupied*) dan tak terisi (*virtual/unoccupied*) yang menjelaskan konfigurasi utama dari keadaan-keadaan tereksitasi singlet. Sebagai contoh, transisi pada senyawa norfloksasin (**2**) dengan  $\lambda_{\text{maks}} = 299,1$  nm dikarakterisasikan oleh transisi elektron dari orbital terisi 60 ke orbital tak terisi 64.

Tabel 2 Transisi elektronik spesies ion *zwitter* senyawa fluorokuinolon

Senyawa	Transisi		Energi			Kuat osilator
	Terisi	Tak terisi	eV	cm <sup>-1</sup>	nm	
Norfloksasin ( <b>2</b> )	61	62	3,504	28254,1	353,9	0,0036
	60	62	3,771	30416,0	328,8	0,0624
	61	64	3,954	31884,8	313,6	0,0011
	59	62	3,958	31915,0	313,3	0,0012
	60	64	4,146	33432,6	299,1	0,0686
	59	64	4,403	35505,5	281,6	0,0027
Pefloksasin ( <b>3</b> )	64	66	3,575	28824,4	346,9	0,0042
	63	66	3,851	31054,6	322,0	0,0584
	62	66	4,025	32456,6	308,1	0,0010
	64	67	4,075	32867,4	304,3	0,0011
	63	67	4,267	34410,7	290,6	0,0596
	62	67	4,521	36455,9	274,3	0,0025
	63	65	4,769	38460,0	260,0	0,0002
Lomefloksasin ( <b>4</b> )	67	68	3,485	28107,6	355,8	0,0055
	66	68	3,766	30369,3	329,3	0,0419
	67	70	3,912	31541,9	317,0	0,0011
	65	68	3,915	31576,6	316,7	0,0011
	66	70	4,133	33333,9	300,0	0,0506
	65	70	4,345	35037,1	285,4	0,0028
Fleroksasin ( <b>5</b> )	70	71	3,473	28012,4	357,0	0,0037
	69	71	3,796	30606,6	326,7	0,0418
	68	71	3,920	31619,1	316,3	0,0017
	70	72	3,944	31807,4	314,4	0,0009
	69	72	4,198	33848,4	295,4	0,0440
	69	72	4,388	35388,0	282,6	0,0029

Dari Tabel 2 terlihat bahwa transisi dengan panjang gelombang terpanjang dari senyawa norfloksasin (**2**), pefloksasin (**3**), lomefloksasin (**4**) dan flerokssin (**5**) terletak pada daerah panjang gelombang UV-A (320-400 nm). Untuk transisi dengan panjang gelombang

terpendek dari keempat senyawa tersebut terletak pada daerah panjang gelombang UV-C (200-290 nm). Transisi dengan intensitas terkuat ditunjukkan oleh  $\lambda_{maks}$  yang terletak pada daerah UV-B (290-320 nm). Masing-masing nilai panjang gelombang maksimum keempat senyawa tersebut adalah 299,1 nm (norfloksasin), 290,6 nm (pefloksasin), 300,0 nm (lomefloksasin), dan 295,4 nm (fleroksasin).

Berdasarkan nilai kuat osilator,  $f$ , yang terkait dengan intensitas tersebut, terlihat bahwa umumnya spesies ion *zwitter* dari senyawa fluoroquinolon menyerap dengan kuat radiasi UV pada daerah UV-A dan UV-B. Dengan demikian karakteristik spektra yang diperlihatkan oleh spesies ion *zwitter* tersebut menimbulkan kesan bahwa senyawa antibakteri fluoroquinolon tersebut merupakan zat pemeka cahaya yang efisien pada daerah UV-A (*efficient UVA photosensitizer*).

### Kajian Selisih Energi HOMO-LUMO

Pada percobaan ini juga dilakukan perhitungan terhadap tingkatan energi orbital HOMO dan orbital LUMO dalam sistem molekul spesies ion *zwitter* senyawa fluoroquinolon pada keadaan elektronik dasar (*ground state, S<sub>0</sub>*). Tabel 3 memperlihatkan perbedaan tingkat energi di antara orbital HOMO-LUMO dalam sistem molekul spesies ion *zwitter* beberapa senyawa fluoroquinolon.

Tabel 3 Tingkatan energi orbital HOMO-LUMO pada keadaan dasar (*S<sub>0</sub>*)

No	Senyawa	Tingkatan energi (eV)		$\Delta E$ (eV)
		HOMO	LUMO	
1	Asam nalidiksat ( <b>1</b> )	-8,021198 (44)	-2,365057 (45)	5,656141
2	Norfloksasin ( <b>2</b> )	-6,728495 (61)	-2,173632 (62)	4,554863
3	Pefloksasin ( <b>3</b> )	-6,798407 (64)	-2,343289 (65)	4,455118
4	Lomefloksasin ( <b>4</b> )	-6,769536 (67)	-2,276901 (68)	4,492635
5	Fleroksasin ( <b>5</b> )	-6,963133 (70)	-2,077358 (71)	4,885775
14	Danofloksasin ( <b>14</b> )	-6.663940 (68)	-2.970307 (69)	3.693633

Selisih energi orbital HOMO-LUMO akan menggambarkan kemudahan suatu sistem molekul untuk mengalami eksitasi ke keadaan elektronik yang lebih tinggi. Selisih energi orbital HOMO-LUMO yang lebih rendah akan menggambarkan bahwa suatu sistem molekul relatif lebih mudah mengalami eksitasi elektronik ke keadaan elektronik yang lebih tinggi. Spesies ion *zwitter* dengan selisih energi orbital HOMO-LUMO yang lebih rendah akan

relatif mudah mengalami eksitasi sehingga sifat kepekaannya terhadap cahaya (fotosensitivitas) akan cenderung lebih kuat. Dari tabel 4 terlihat bahwa danofloksasin (**14**) memiliki selisih energi orbital HOMO-LUMO lebih rendah daripada senyawa fluorokuinolon lainnya, sehingga dapat diprediksikan bahwa danofloksasin memiliki sifat fotosensitivitas yang lebih kuat. Dari hal ini dapat diambil pengertian secara kasar bahwa kekuatan sifat fotosensitivitas senyawa antibakteri fluorokuinolon dapat diprediksi dari perbedaan tingkat energi di antara orbital HOMO-LUMO tersebut.

## KESIMPULAN

1. Analisis sifat fotosensitivitas senyawa antibakteri fluorokuinolon dapat dilakukan dengan menerapkan metode kimia komputasi berdasarkan hasil perhitungan transisi elektronik menggunakan metode ZINDO/s dan selisih energi HOMO-LUMO.
2. Semua senyawa yang diteliti bersifat zat pemeka cahaya yang efisien pada daerah UV-A ( $\lambda=315-400$  nm)

## DAFTAR PUSTAKA

- Bickers, D.R., 2000, *Photosensitivity*, <http://merck.praxis.md/>, diakses pada tanggal 20 Oktober 2002.
- Christ, W., and Lehnert, T., 1990, *Toxicity of the Quinolones*, **dalam** Shimoda, K., Ikeda, T., Okawara, S., and Kato, M., 2000, Possible Relationship between Phototoxicity and Photodegradation of Sitafloracin, a Quinolone Antibacterial Agent, in the Auricular Skin of Albino Mice, *Toxicol.Sci.*, 56, 290-296.
- Cockell, C.S., 1998, Ultraviolet Radiation, Evolution and The  $\pi$ -Electron System, *Biol.J.Linn.Soc.*, 63, 449-457.
- Duffus, H., and Worth, G.J., 1996, *Fundamental Toxicology for Chemist*, The Royal Society of Chemistry, London.
- Liska, K., 2000, *Drugs and the Human Body with Implication for Society*, 6<sup>th</sup> ed, Prentice Hall, California.
- Quintero, B., and Miranda, M.A., 2000, Mechanism of Photosensitization Induced by Drugs., A General Survey, *Ars Pharmaceutica*, 41, 1, 27-46.
- Sarkozy, G., 2001., Quinolones : A Class of Antimicrobial Agents, *Vet.Med.*, 46, 9-10, 257-274.
- Sharma, A.K., Khosla, R., and Keeland, A.K., 1994, Fluoroquinolones : Antimicrobial Agents of 90's, *Indian J.Pharmacol.*, 26, 249-261.
- Shimoda, K., 1998, Mechanism of Quinolone Phototoxicity, *Toxic.Lett.*, 102-103, 369-373.
- Shimoda, K., Ikeda, T., Okawara, S., and Kato, M., 2000, Possible Relationship between Phototoxicity and Photodegradation of Sitafloracin, a Quinolone Antibacterial Agent, in the Auricular Skin of Albino Mice, *Toxicol.Sci.*, 56, 290-296.

- Suzuki, T., Kitaoka, H., Miwa, Y., and Taga, T., 2000, Crystal Structure of (-)-7-[(7S)-7-Amino-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl]-8-chloro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylic Acid (Sitafloxacin) Sesquihydrate, *Anal.Sci.*,16,343-344.
- Yamaguchi, J., Oguchi, H., Tokudome, Y., and Katsuyama, M., 1995, Three Cases of Photosensitive Drug Eruption Induced by Fleroxacin, *Rinsho Hitaka*, 49,817-819, **dalam** Shimoda, K., Ikeda, T., Okawara, S., and Kato, M., 2000, Possible Relationship between Phototoxicity and Photodegradation of Sitafloxacin, a Quinolone Antibacterial Agent, in the Auricular Skin of Albino Mice, *Toxicol.Sci.*, 56, 290-296.